



FACULTAD DE FARMACIA

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID

TRABAJO DE FIN DE GRADO

**DERIVADOS DE TIAZOLIDINA-2,4-DIONAS PARA EL
DISEÑO DE NUEVOS FÁRMACOS**

Autor: Gabi Pascaru

Tutor: Elena de la Cuesta Elosegui.

Convocatoria: Junio 2017

ÍNDICE DE CONTENIDO

1. RESUMEN	3
2. INTRODUCCIÓN	3
➤ Tiazolidinadionas y diabetes mellitus tipo 2	4
➤ Tiazolidinadiona	4
➤ Tiazolidina-2,4-diona (TZD) y su receptor PPAR γ	5
➤ Derivados de la tiazolidina-2,4-diona	8
3. OBJETIVOS	10
4. METODOLOGÍA	10
5. OBTENCIÓN DE DERIVADOS DE LAS TIAZOLIDINA-2,4-DIONAS	10
6. RESULTADOS	12
7. CONCLUSIONES	17
8. BIBLIOGRAFÍA	18

ÍNDICE DE FIGURAS

FIGURA 1: TIAZOLIDINA-2,4-DIONA [10].	4
FIGURA 2: SÍNTESIS DE TIAZOLIDINA-2,4-DIONA. [10].	5
FIGURA 3: ACTIVIDADES MULTI-DIANA DE LAS TIAZOLIDINA-2,4-DIONA. [10].	5
FIGURA 4 : HETERODIMERIZACIÓN DEL PPAR γ 2 CON EL RECEPTOR DEL ÁCIDO RETINÓICO. [7].	6
FIGURA 5: UNIÓN DE LA TIAZOLIDINA-2,4-DIONA A SU DIANA (PPAR γ). [10]	7
FIGURA 6: EXPRESIÓN DE PROTEÍNAS PRODUCIDAS POR LA ESTIMULACIÓN DE LOS PPAR γ CON TZD Y SU PAPEL EN EL ALMACENAMIENTO DE LÍPIDOS Y CAPTACIÓN DE GLUCOSA. [8]	8
FIGURA 7: ESTRUCTURA GENERAL DE LOS DERIVADOS DE LAS TZD. [2]	8
FIGURA 8: GLITAZONA. [2]	8
FIGURA 9: ESTRUCTURA DE ALGUNAS TIAZOLIDINA-2,4-DIONAS. [14]	9
FIGURA 10: ENGLITAZONA. [2]	10
FIGURA 11: ESTRUCTURAS TAUTOMÉRICAS DE LA TIAZOLIDINA-2,4-DIONA. [10]	11
FIGURA 12: SUSTITUCIÓN DEL -NH POR GRUPOS ARILO O ALQUILO. [10]	11
FIGURA 13: ESTRUCTURA GENERAL DE LAS TZD. [2]	11
FIGURA 14: MÉTODOS DE SÍNTESIS. [2]	12
FIGURA 15: GRUPO CROMANO. [13]	13
FIGURA 16: MECANISMO DE HEPATOTOXICIDAD. [15]	13
FIGURA 17: TROGLITAZONA Y SUS METABOLITOS. [25]	14
FIGURA 18: EL PAPEL EL ANILLO CROMANO EN LA APOPTOSIS. [25]	15

ÍNDICE DE TABLAS

TABLA 1: DERIVADOS DE LAS TZD CON BUENOS RESULTADOS EN LA REDUCCIÓN DE LOS NIVELES DE GLUCOSA.	16
--	----

1. RESUMEN

La característica principal de la Diabetes Mellitus son los elevados niveles de glucosa en sangre (hiperglucemia). Hoy día, las glitazonas son unos derivados de la tiazolidina empleados en el tratamiento de la Diabetes Mellitus tipo 2. Las glitazonas presentan actividad hipoglucemiante, antimicrobiana, antitumoral, antiinflamatoria y esteroideogénica. El presente trabajo se centra en la actividad hipoglucemiante y en la síntesis de derivados de estas glitazonas que ofrecen buenos resultados frente a la reducción de la glucosa.

2. INTRODUCCIÓN

La Diabetes Mellitus es definida por la Organización Mundial de la Salud (OMS) como “un desorden metabólico caracterizado por hiperglucemia crónica con alteraciones en el metabolismo de carbohidratos, grasas y proteínas derivado de defectos en la secreción o la acción de insulina, o ambos”. [1] La diabetes tipo 1 es causada por la deficiencia en la secreción de insulina que es la hormona que regula la glucosa en la sangre y la diabetes tipo 2 se caracteriza por la resistencia al efecto regulador de la insulina. [2] Hoy día más de 120 millones de personas en el mundo padecen diabetes tipo 2 (DM2) y, probablemente, en el año 2025 se alcancen los 300 millones. [3] Actualmente se dispone de cinco tipos de fármacos hipoglucemiantes orales: las biguanidas, sulfonilureas (SU), glinidas, tiazolidinadionas e insulinas. [1]

Las glitazonas son Tiazolidina-2,4-dionas (TZD). Son fármacos empleados en el tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2, por su gran actividad hipoglucemiante. Estos fármacos mejoran la sensibilidad de los tejidos a la insulina y aumentan su capacidad para utilizar la glucosa. [4], [10]

La Intolerancia a la Glucosa (IGT) es la consecuencia principal de la ausencia de células beta pancreáticas funcionales y si no se trata puede progresar a DM2. Un medicamento ideal para el tratamiento de la DM2 es aquel que pueda restituir la disfunción beta- celular y aumentar la sensibilidad a la insulina, de forma que se corrija la hiperglucemia y se evite la hiperinsulinemia tardía no fisiológica. [3]

➤ Tiazolidinadonas y diabetes mellitus tipo 2

Las tiazolidinadonas aumentan o sensibilizan la acción de la insulina, disminuyendo los niveles glucémicos. El uso de las tiazolidinadonas sigue tres indicaciones específicas:

1. Monoterapia. En el caso de que el paciente no se haya compensado con dieta y ejercicio.
2. Terapia de segunda línea. Se añade a una metformina o a una sulfonilurea cuando no se haya compensado con dosis efectivas máximas de estas sustancias.
3. Combinando insulina y glitazonas. Esta combinación provoca un descenso en la necesidad de uso de insulina exógena.

El uso de TZD para el tratamiento de la DM2 provoca una serie de efectos secundarios, como son: las infecciones de la vía respiratoria alta, sinusitis, cefaleas, aumento de peso, retención de líquidos, anemia, mialgias y problemas odontológicos. [3]

➤ Tiazolidinadiona

La estructura química básica del núcleo de la TZD puede observarse en la figura 1. Esta estructura química está formada por un anillo de cinco miembros, con un azufre en posición 1 y un NH en 3 y con dos grupos carbonilo en las posiciones 2 y 4. Este esqueleto permite sustituciones en el -NH y metileno y el acceso a modificaciones estructurales para la obtención de derivados. [5], [10]

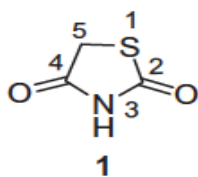


Figura 1: Tiazolidina-2,4-diona [10].

Se disponen de varios métodos de síntesis del núcleo de las tiazolidina-2,4-dionas, uno de ellos es el que se refleja en la figura 2, y consiste en una reacción con tiocarbamato y ácido cloroacético.

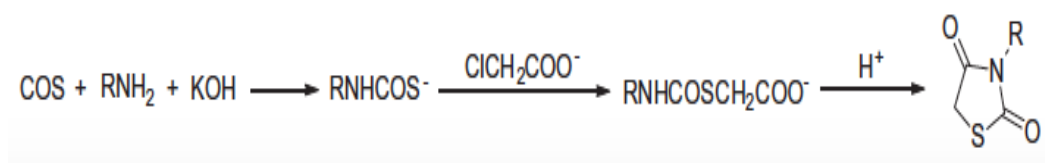


Figura 2: Síntesis de tiazolidina-2,4-diona. [10].

➤ Tiazolidina-2,4-diona (TZD) y su receptor PPAR γ

Las TZD son ligandos específicos que actúan a nivel molecular a través de un receptor nuclear, conocido como PPAR γ , el receptor activado por proliferadores de peroxisomas gamma que desempeña un papel esencial en la homeostasis de lípidos y glucosa. [6], [9]

El estudio de los PPAR en los últimos años ha demostrado que los ácidos grasos no son simplemente unos elementos estructurales de las membranas celulares, sino que son ligandos que activan los PPAR y modulan la expresión genética celular. [7] [12]

Las TZD, empleadas inicialmente en el tratamiento de la diabetes tipo 2, ofrecen buenas expectativas en múltiples áreas como el cáncer, la inflamación, el melanoma, infecciones microbianas, como representa la figura 3. [10]

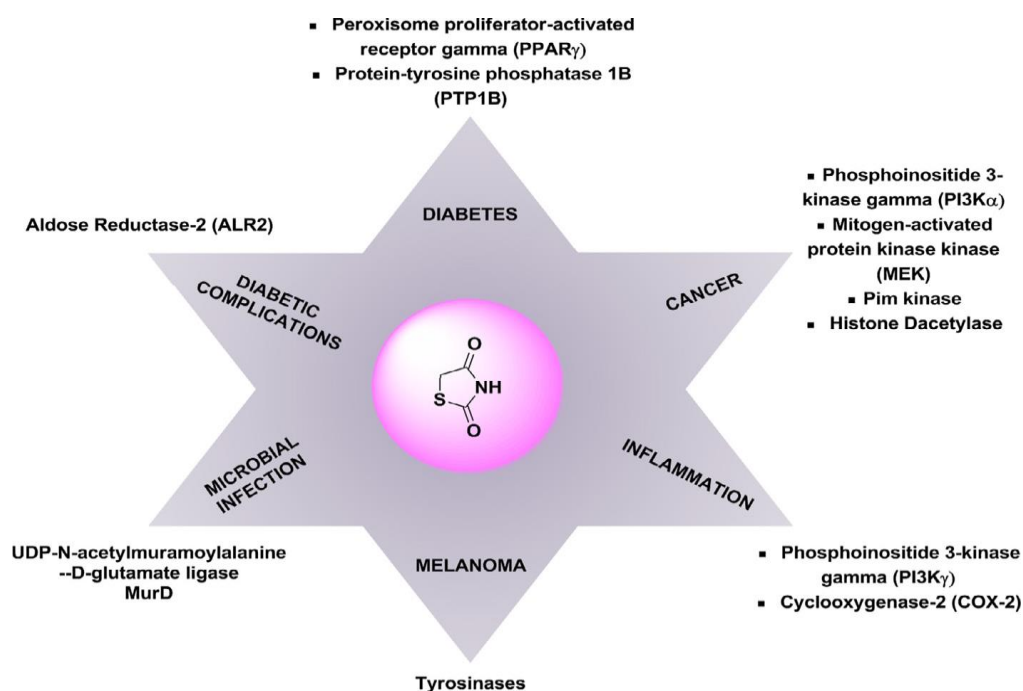


Figura 3: Actividades multi-diana de las tiazolidina-2,4-diona. [10].

La familia PPAR está formada por elementos tipo α , β y γ , los cuales comparten una estructura similar, pero difieren tanto en la distribución tisular como en la especificidad de sus ligandos. El PPAR α , se expresa en hepatocitos, retina, tejido inmune y aparato digestivo; el PPAR δ , en múltiples tejidos y es la forma más abundante en el sistema nervioso, y el PPAR γ , se localiza principalmente en los tejidos adiposo e inmune. [7]

Los PPAR para activarse tienen que unirse al ADN, formando un heterodímero con el receptor X del ácido retinoico (RXR). El heterodímero interacciona con secuencias específicas del ADN llamadas PPRE, elementos de respuesta proliferadores de peroxisomas, que se encuentran localizadas en los promotores de genes diana como se representa en la figura 4. El tipo de tejido y si el ligando es adecuado determinarían la respuesta. [7] [9]

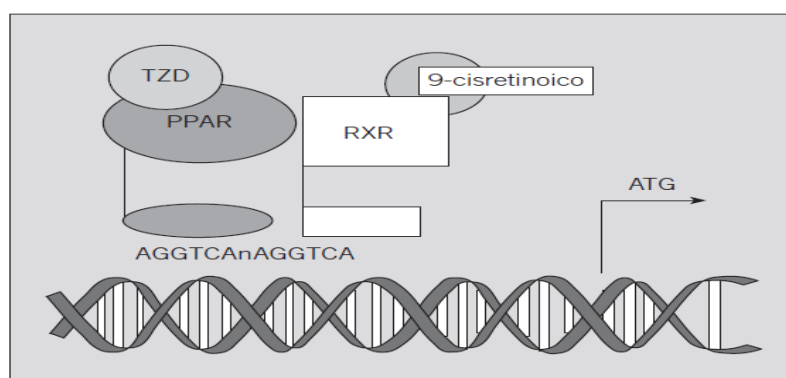


Figura 4 : Heterodimerización del PPAR γ 2 con el receptor del ácido retinóico. [7].

Las TZD, como se ha comentado anteriormente, actúan como ligandos específicos del PPAR γ , este PPAR presenta tres isoformas:

- EL PPAR γ 1, que se expresa en numerosos tejidos, pero sobre todo en el tejido adiposo.
- El PPAR γ 2, en el tejido adiposo blanco y pardo.
- El PPAR γ 3, que se expresa preferentemente en grasa, macrófagos e intestino delgado.

Estas isoformas solamente se diferencian en la terminación amino, el PPAR γ 2 tiene 30 aminoácidos más que las otras 2 y solamente se expresa en adipocitos diferenciados, mientras que los otros dos se expresan tanto en preadipocitos como en adipocitos diferenciados.

[7], [11]

Los PPAR γ han evolucionado rápidamente en los últimos años. El desencadenante de este rápido avance se debe a tres motivos. En primer lugar, se demostró que tienen una función clave en la adipogénesis. En segundo lugar, el descubrimiento de las TZD llamadas “sensibilizadoras de la insulina” como ligandos sintéticos. Y, por último, la asociación de dos mutaciones en el LBD con la diabetes mellitus tipo 2 de inicio temprano y la hipertensión arterial. [8]

Las TZD tienen efectos crónicos a través de la activación de los PPAR γ sobre la transcripción de los genes involucrados en el metabolismo de los carbohidratos y lípidos, reduciendo la resistencia a la insulina, restringiendo la gluconeogénesis hepática y produciendo efectos añadidos sobre la esteroidogénesis ovárica, el sistema fibrinolítico y la presión arterial sistémica. [8] [12]

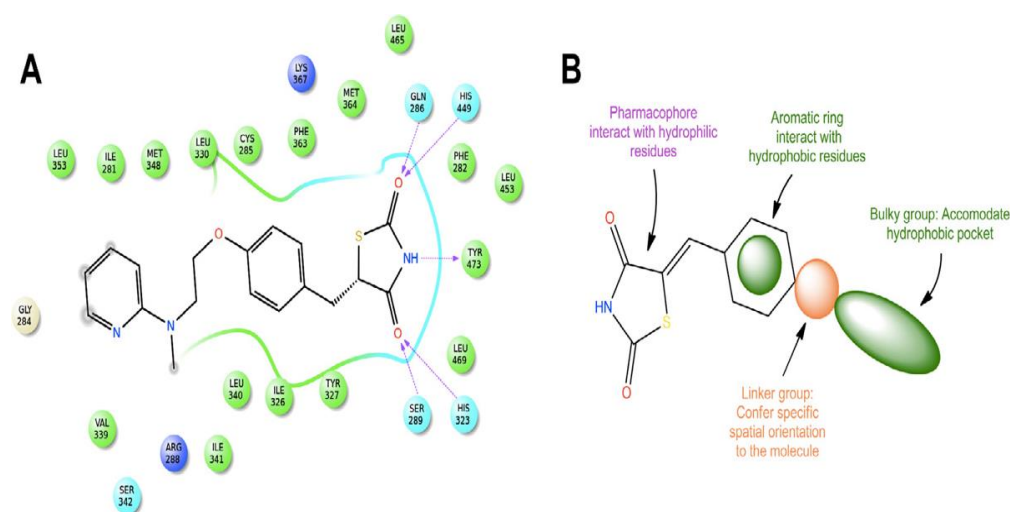


Figura 5: Unión de la tiazolidina-2,4-diona a su diana (PPAR γ). [10]

Las TZD desvían la captación de ácidos grasos hacia el tejido adiposo por el músculo esquelético. En el tejido adiposo aumenta la expresión de la LPL y la FATP-1, de forma que se reducen los efectos deletéreos de los ácidos grasos sobre las acciones de la insulina en el músculo. [8]

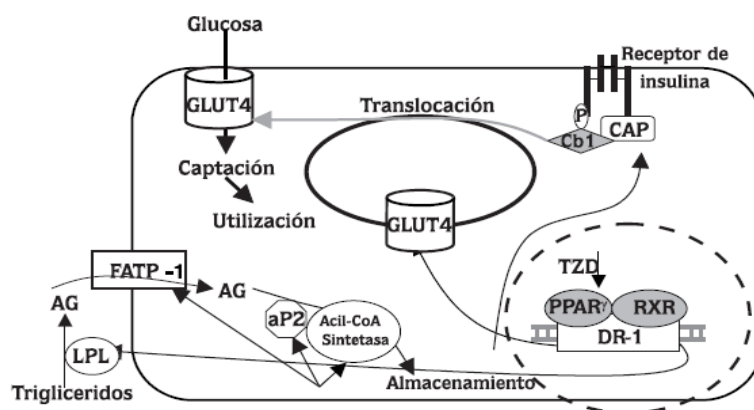


Figura 6: Expresión de proteínas producidas por la estimulación de los PPAR γ con TZD y su papel en el almacenamiento de lípidos y captación de glucosa. [8]

➤ Derivados de la tiazolidina-2,4-diona

Diferentes derivados de las TZD con aplicación en el tratamiento de la diabetes han sido descritos en los últimos años [2]. La estructura general de estos compuestos es:

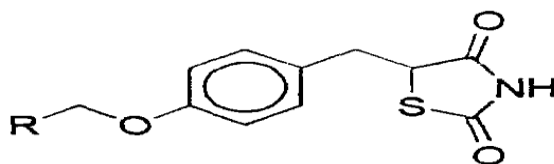


Figura 7: Estructura general de los derivados de las TZD. [2]

Donde R es un radical de tipo aromático o heteroaromático que puede ir unido o no a un heteroátomo como Oxígeno o Nitrógeno. [2]

La Ciglitazona, conocida como glitazona es el verdadero punto de partida de la investigación de las TZD como hipoglucemiantes.

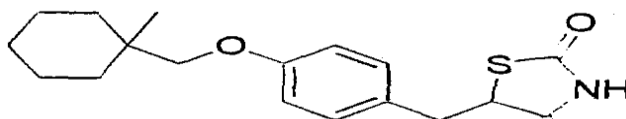


Figura 8: Glitazona. [2]

Se han introducido modificaciones en la parte lipófila de la estructura de la Ciglitazona y se han sintetizado nuevos compuestos como la Troglitazona, la Rosiglitazona y la Pioglitazona. [9], [14]

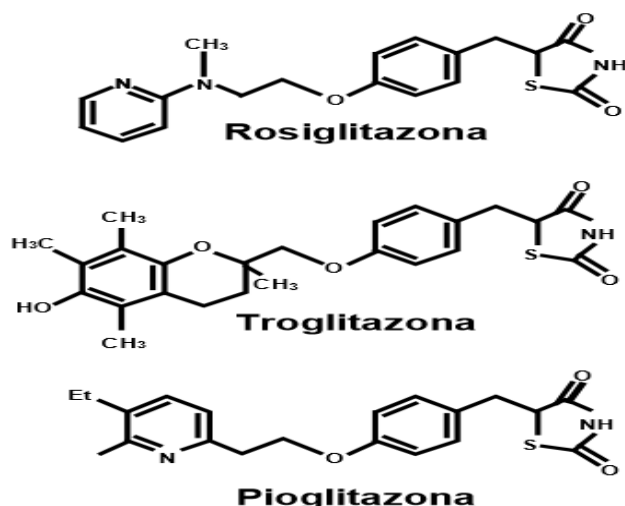


Figura 9: Estructura de algunas tiazolidina-2,4-dionas. [14]

La troglitazona fue el primer agente usado y dado que presenta toxicidad hepática grave fue retirado del mercado en marzo del año 2000. [13]

La afinidad por el receptor de estos tres compuestos varía de la siguiente forma:



A esto se debe la diferencia en la potencia de cada uno de estos compuestos. La rosiglitazona y pioglitazona disminuyen los niveles de hemoglobina glicosilada (HbA1c) entre un 1- 1,5%, suministrándose como monoterapia, o bien, combinado con insulina u otros hipoglucemiantes orales. Este grupo de medicamentos, además, tiende a disminuir los triglicéridos entre un 10 y un 20%, y a aumentar las fracciones del colesterol bueno (HDL) y, malo (LDL) en un 19% y 12%, respectivamente, proporcionando así moléculas de menor poder aterogénico. [10]

También se han descrito modificaciones en torno a la función éter, englobando la función en un ciclo fusionado con el anillo aromático, como ocurre en la Englitazona. [2]

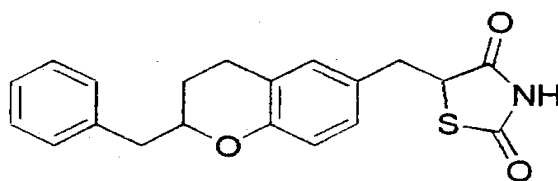


Figura 10: Englitazona. [2]

3. OBJETIVOS

- ✓ Conocer los aspectos más importantes de las TZD o glitazonas.
- ✓ Conocer los beneficios de las TZD en el tratamiento de la diabetes.
- ✓ Síntesis de derivados de las TZD para diseñar nuevos fármacos.

4. METODOLOGÍA

A través de búsquedas en distintas bases de datos informatizadas se han obtenido artículos científicos para la realización del trabajo. Dichas bases de datos son PubMed, ScienceDirect, SciFinder, BUCea y Google Académico. Además, se han consultado textos de química farmacéutica y farmacología.

5. OBTENCIÓN DE DERIVADOS DE LAS TIAZOLIDINA-2,4-DIONAS

Tras la obtención del esqueleto de las TZDs, que es el primero en ser sintetizado, éste puede estar en equilibrio con varios tautómeros debido a la presencia en su molécula de dos grupos carbonilo e hidrógenos α , dando lugar a estructuras ceto-enol, amida-imidol o las dos al mismo tiempo, de diferente estabilidad el tautómero más estable y más abundante es la estructura de partida de tiazolidina-2,4-diona. [10]

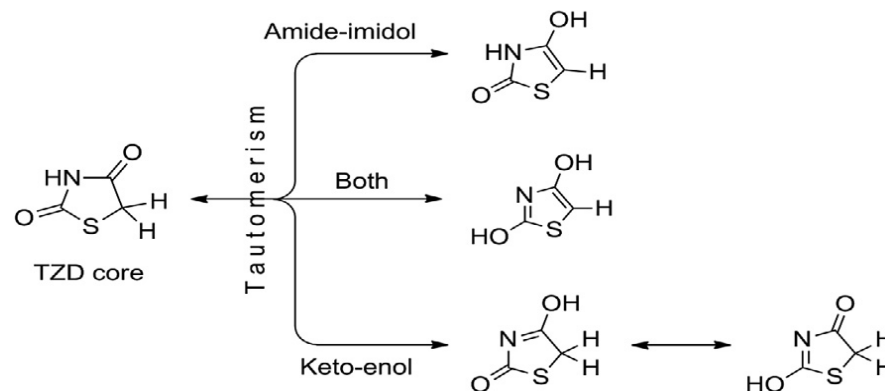


Figura 11: Estructuras tautoméricas de la tiazolidina-2,4-diona. [10]

La presencia de los grupos -NH y -CH_2 en las posiciones 3 y 5 respectivamente del núcleo de partida (Figura 12), permiten reacciones de alquilación en 3 y de condensación tipo Knoevenagel con aldehídos y cetonas en 5, dando lugar a alquiliden (ariliden) derivados de TZDs.

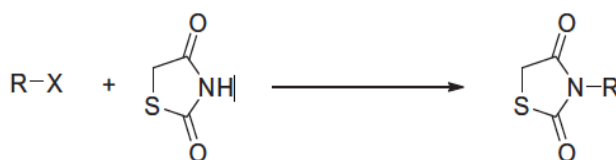


Figura 12: Sustitución del -NH por grupos arilo o alquilo. [10]

Tal y como se ha comentado anteriormente, la Ciglitazona es el punto de partida de las investigaciones de las tiazolidinadonas o glitazonas como hipoglucemiantes.

Tomando como punto de partida la fórmula general representada en la figura 13:

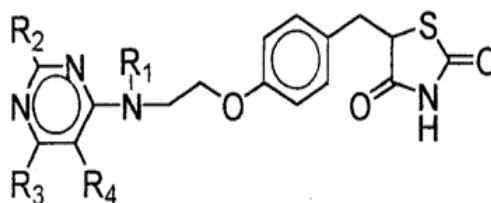


Figura 13: Estructura general de las TZD. [2]

Estos derivados (fórmula general), pueden obtenerse mediante diferentes métodos. El método mas comúnmente empleado consiste en la reacción de pirimidina (III) y un compuesto (II) (en

los que R₁, R₂, R₃ y R₄ se corresponden con los del compuesto genera, siendo X un buen grupo saliente) en un medio inerte a una temperatura entre 10 y 120 °C.

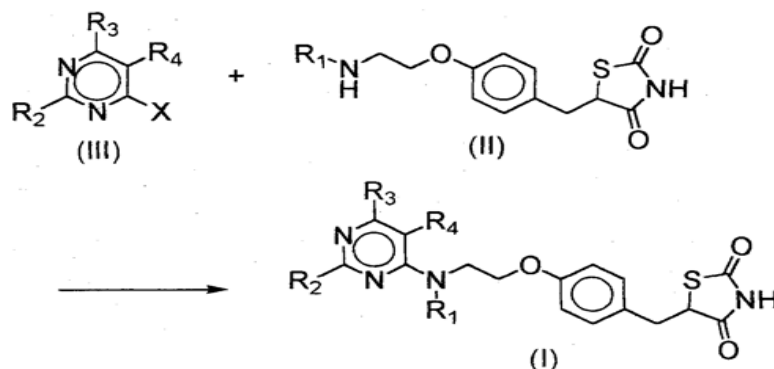


Figura 14: Métodos de síntesis. [2]

6. RESULTADOS

Se han realizado numerosos estudios con el fin de obtener derivados de TZDs que resulten efectivos frente a la reducción de la glucosa.

Aunque no se ha podido determinar la naturaleza exacta de la hepatotoxicidad producida por las glitazonas, sí se han propuesto algunos mecanismos como son:

- formación de reactivos intermedios electrofílicos
- presencia de lesiones mitocondriales
- inhibición de la bomba de exportación de las sales biliares (BSEP)
- unión de la troglitazona a los PPAR γ

Es importante destacar que, a los mecanismos de hepatotoxicidad mencionados, se les suman factores del propio paciente. [15]

Se han realizado estudios mediante análisis SAR (Relación Estructura Actividad), para predecir los fragmentos de las glitazonas responsables de la hepatotoxicidad, y que puedan ser de ayuda para el diseño de nuevos fármacos libres de dichos fragmentos. [13]

Recientemente, estudios *in silico* (versión PPAS) han concluido que la hepatotoxicidad está relacionada con el efecto apoptótico y más concretamente se ha demostrado que las glitazonas

que contienen un anillo de cromano en su estructura (troglitazona) son más hepatóxicas y citotóxicas que las que no lo contienen (rosiglitazona, pioglitazona etc) ya que activan directamente p53 y conducen a apoptosis de las células hepáticas.

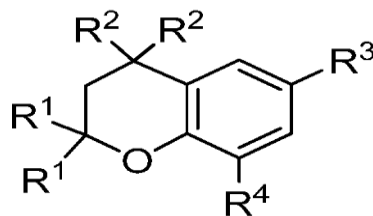


Figura 15: Grupo cromano. [13]

En la siguiente grafica se muestra el mecanismo de hepatotoxicidad propuesto para las glitazonas que poseen grupo cromano y las que no, así como para sus metabolitos.

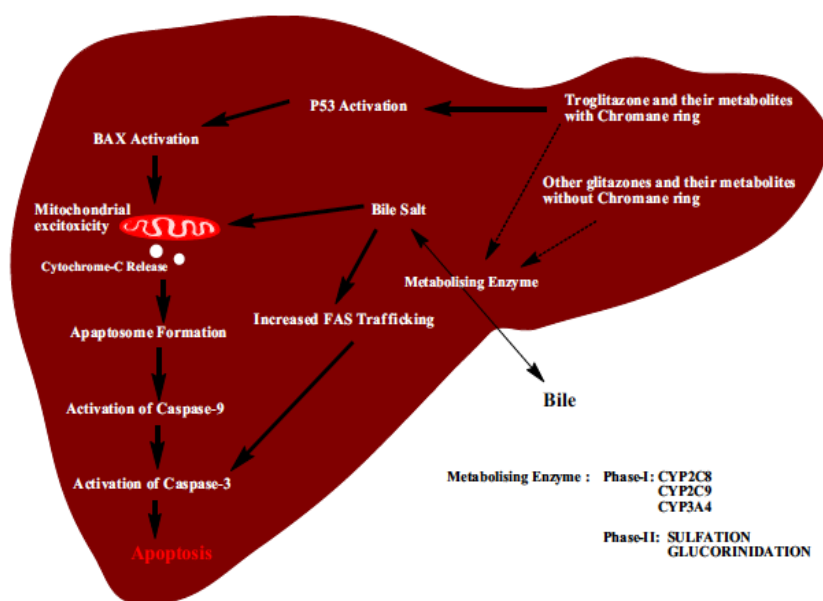


Figura 16: Mecanismo de hepatotoxicidad. [15]

Estos estudios in silico también han determinado que la hepatotoxicidad de las glitazonas, sin este anillo de cromano en su estructura, se debe a su interferencia con el metabolismo del ácido biliar resultando éste más tóxico, lo que causa daño en las mitocondrias e inicia la apoptosis. Esta sal biliar no metabolizada también es la responsable de la colestásis que provocan todas las glitazonas como efecto secundario además de la hepatotoxicidad. [15]

Para demostrarlo, se realizaron estudios sobre la toxicidad de la troglitazona. Mediante reacciones de sulfatación, glucuronidación y oxidación, se obtuvieron tres metabolitos de la, M-1, M-2 y M-3 respectivamente. Dichos metabolitos se muestran en la siguiente figura:

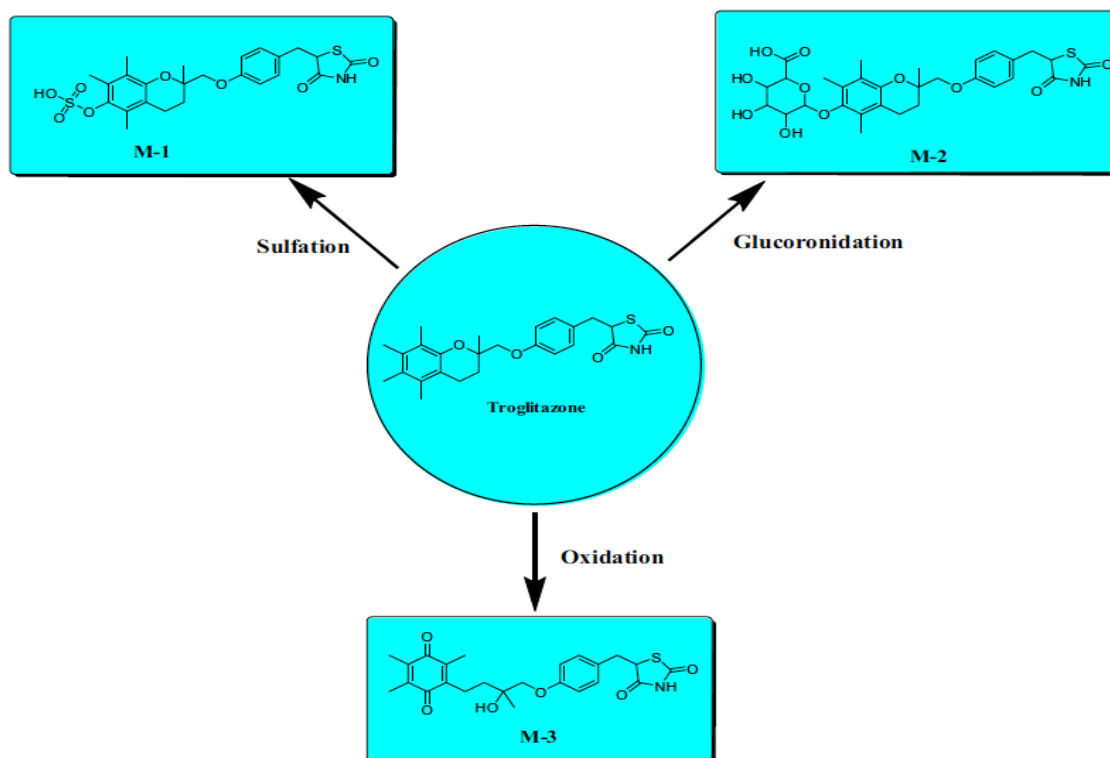


Figura 17: Troglitazona y sus metabolitos. [25]

Sorprendentemente, el metabolito M-3 resultó no ser un agonista apoptótico pues no posee el anillo cromano, mientras que metabolitos M-1y M-2 sí. Los resultados sugieren que el fragmento cromano que forma parte de la estructura de algunas glitazonas es la principal causa de la apoptosis, y en el metabolito M-3 de la troglitazona, en lugar del cromano se encuentra una quinona.

Se ha comparado también la toxicidad de los tres metabolitos de la troglitazona, y se ha podido demostrar que ambos M-1 y M-2 poseen mayor toxicidad que M-3.

En la siguiente figura se ilustra de manera muy visual el porcentaje de apoptosis producido tanto por la troglitazona como por sus respectivos metabolitos, así como el grado de toxicidad.

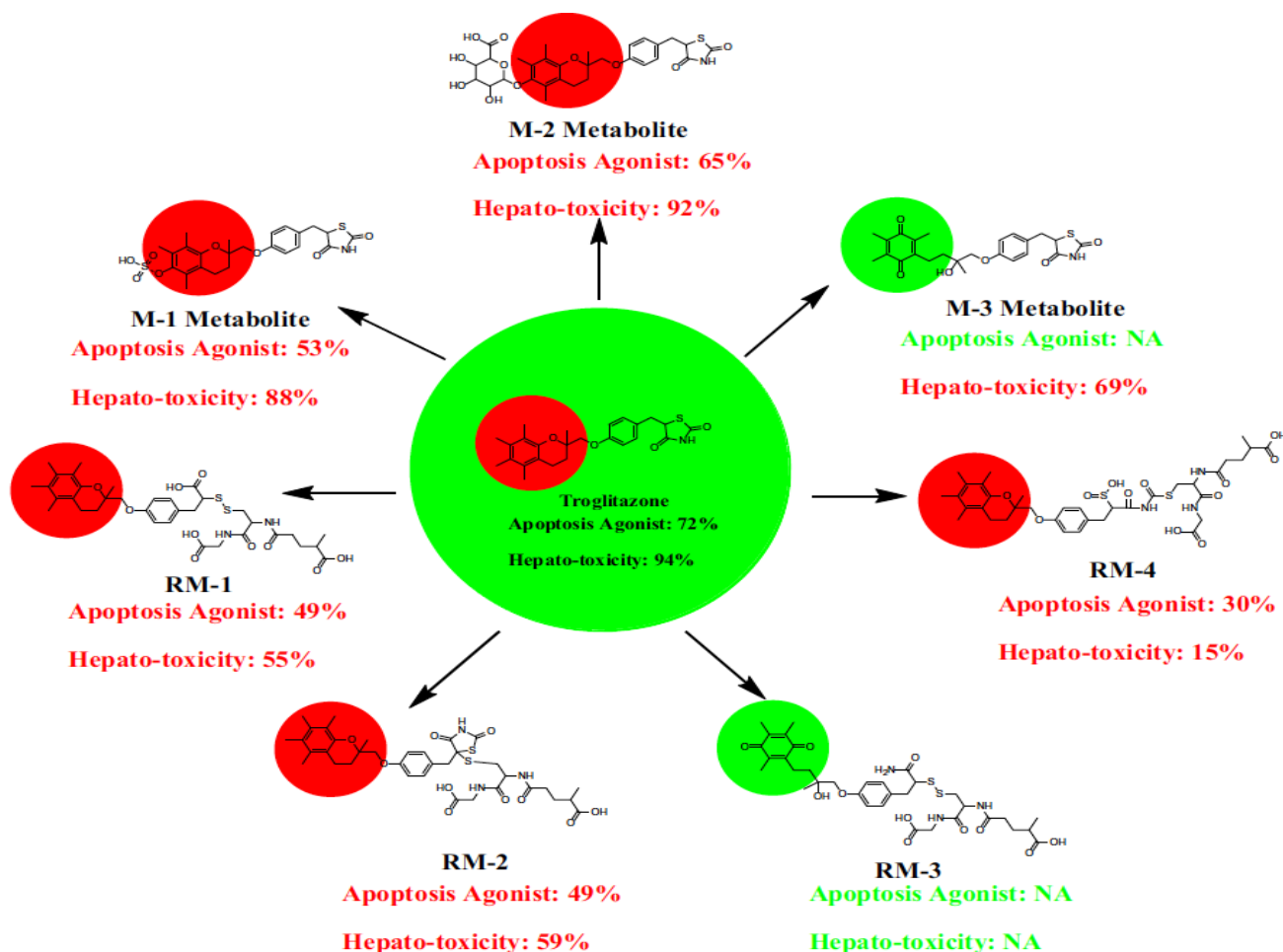


Figura 18: El papel el anillo cromano en la apoptosis. [25]

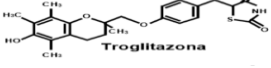
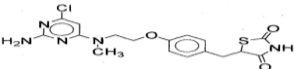
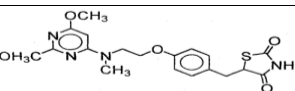
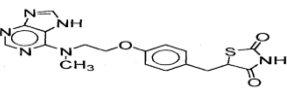
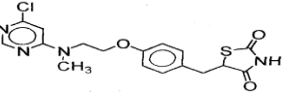
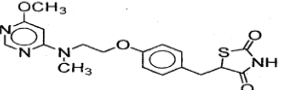
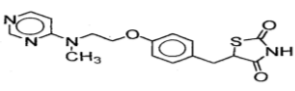
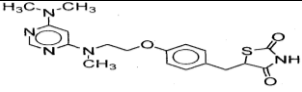
Por otro lado, la formación del grupo quinona fue determinante para explicar la razón por la que la troglitazona es más citotóxica y hepatotóxica que otras tiazolidinadionas como rosiglitazona y pioglitazona que fueron mencionadas anteriormente, y es porque la troglitazona posee un anillo cromano en su estructura que puede dar lugar a la formación de la quinona (figura 17), mientras que las otras TZDs (figura 9), no.

No obstante, como comentaba, se ha visto que a pesar de la presencia del grupo quinona en el metabolito M-3 de la troglitazona, este es mucho menos citotóxico que los metabolitos M-1 y M-2 que conservan el fragmento cromano tras el metabolismo.

A partir de toda esta información, se obtuvieron otros derivados de tiazolidina-2,4-diona.

En la siguiente tabla se representan los resultados de un estudio comparativo de compuestos derivados de TZD que consiguen reducir los niveles de glucosa en mayor medida que la troglitazona, con dosis hasta 100 veces inferiores.

Tabla 1: Derivados de las TZD con buenos resultados en la reducción de los niveles de glucosa.

Compuesto	Dosis (mg/Kg p.o.)	% Reducción glucose
 Troglitazona	100	38
	1	47
	1	53
	10	47
	1	51
	1	48
	5	21
	25	36

La tabla nos muestra que, tras la retirada del mercado de la troglitazona por verse involucrada en la aparición de problemas de hepatotoxicidad en ciertos pacientes, se han sintetizado nuevos compuestos más efectivos para el tratamiento de la Diabetes Mellitus de tipo 2 incluso a dosis más bajas.

7. CONCLUSIONES

El presente trabajo ofrece la posibilidad de darnos cuenta de las posibilidades que los derivados de las tiazolidinadionas pueden ofrecer. Las tiazolidina-2,4-dionas o glitazonas son unos nuevos fármacos para tratar la diabetes mellitus tipo 2, dado que poseen una gran actividad hipoglucemiante.

Debemos destacar que, para el desarrollo de nuevas glitazonas con hepatotoxicidad mínima, en el caso de las glitazonas con grupo cromano, es crucial la sustitución de dicho grupo por otro fragmento heterocíclico. En el caso de la hepatotoxicidad producida por las glitazonas sin grupo cromano, como la pioglitazona, rosiglitazona y otras, los estudios muestran que están desprovistas de tales eventos apoptóticos y su hepatotoxicidad es inferior. Además, esta revisión bibliográfica recoge datos de la gran cantidad de estudios que han sido llevados a cabo con el objetivo de encontrar derivados de estas glitazonas y conseguir mejores resultados en la reducción de la glucosa en sangre y cuyos efectos adversos se vean minimizados.

8. BIBLIOGRAFÍA

- 1.- E. del Olmo González. M. Carrillo Pérez. S. Aguilera Gumpert. “Actualización del tratamiento farmacológico de la diabetes mellitus tipo 2”. *Inf Ter Sist Nac Salud.* **2008**, *32*, 1-16.
- 2.- M. M. Mancini, J. C. Castillo, A. E. Ramón. “Nuevos derivados de tiazolidindiona como agentes antidiabéticos”. **2001**, (Patente WO 2001036416 A1)
- 3.- J. M. Hernández Herrera. “Uso de las tiazolidinadionas en pacientes diabéticos tipo 2”. *Revista Médica de Costa Rica y Centroamérica*, **2008**, *65*(582), 53-58.
- 4.- Vallejo, C. P., Mañas, L. R., & Ferrer, C. F. S. (2003). Glitazonas y diabetes tipo 2.
- 5.- S. Albuquerque Dos Santos, “Novos agentes anti-inflamatórios tiazolidínicos: síntese, elucidação estrutural e efeitos biológicos”. **2003** (Dissertação de mestrado) Universidade Federal de Pernambuco, Brasil. Publicado en: D. L. C. Barros, J. Chantegrel, M. C. Lima, J. F. C. Albuquerque, S. L. Pitta, C. Luuduc. “Imidazolidinediones et thiazolidinediones substituées: synthese, etude struturelle et activite cytotoxique”. *J. Pharm. Belg.* (Bélgica), **1995**, *50*, 5-10.
- 6.- X. P. Tarridas, “Tratamiento de enfermedades metabólicas mediante la modulación del PPAR γ .” *Clín. Invest. Arterioscl.* **2007**, *19*(4), 191-210
- 7.- G. Medina, C. Sewter, A. J. V Puig, (2000). “PPAR γ y tiazolidinedionas, algo más que un tratamiento contra la diabetes”. *Med. Clén.* **2000**, *115*(10), 392-397.
- 8.- S. Parra, L. C. Mejía. “Implicaciones farmacológicas de los receptores activados por los proliferadores de peroxisomas (PPAR)” *IATREIA* **2001**, *14* (1), 35-46.
- 9.- Ranit C. Desai, Wei Han, Edward J. Metzger, Jeffrey P. Bergman, Dominick F. Gratale, Karen L. MacNaul, Joel P. Berger, Thomas W. Doebber, Kwan Leung, David E. Moller, James V. Heck and Soumya P. Sahoo. “5-Aryl Thiazolidine-2,4-diones: Discovery of PPAR Dual α/β Agonists as Antidiabetic Agents”. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **13**, **2003**, 2795–2798.
- 10.- Navriti Chadha, Malkeet Singh Bahia, Maninder Kaur, Om Silakari. “Thiazolidine 2,4-dione derivatives: Programmed chemical weapons for key protein targets of various pathological conditions”. *Bioorg. Med. Chem.* **23**, **2015**, 2953-2974.
- 11.- Koyel Kar, Uma Krithika, Mithuna, Prabhuddha Basu, S. Santhosh Kumar, Anu Reji, B.R. Prashantha Kumar. “Design, synthesis and glucose uptake activity of some novel glitazonas”. *Bioorg. Chem.* **56**, **2014**, 27-33.

- 12.- Preeti Raval, Mukul Jain, Amitgiri Goswami, Sujay Basu, Archana Gite, Atul Godha, Harikishore Pingali, Saurin Raval, Suresh Giri, Dinesh Suthar, Maanan Shah, Pankaj Patel. "Revisiting glitazars: Thiophene substituted oxazole containing a-ethoxy phenylpropanoic acid derivatives as highly potent PPAR α /c dual agonists devoid of adverse effects in rodents". *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 21,**2011**, 3103-3109.
- 13.- B. R. Prashantha Kumar, S. Santhosh Kumar, Patel Viral, Ashish Wadhwani, R. Vadivelan, M. N. Satish Kumar, K. Elango, M. J. Nanjan. "Novel glitazones: glucose uptake and cytotoxic activities, and structure–activity relationships". *Med. Chem. Res.* 21, **2012**, 2689–2701.
- 14.- Andrzej Les, Wiesław Pucko, Wiesław Szelejewski. "Optimization of the Reduction of a 5-Benzylidenethiazolidine-2,4-dione Derivative Supported by the Reaction Response Surface Analysis: Synthesis of Pioglitazone Hydrochloride". *Organic Process Research & Development*, 8, **2004**,157-162.
- 15.- Harun Patel, Yogesh Sonawane, Rakesh Jagtap, Kiran Dhangar, Neeta Thapliyal, Sanjay Surana, Malleshappa Noolvi, Mahamadhanif S. Shaikh, Rajesh A. Rane, Rajshekhar Karpoomath. "Structural insight of glitazone for hepato-toxicity: Resolving mystery by PASS". *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 25, **2015**, 1938-1946.